

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xaluprine 20 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename suspensijos mililitre yra 20 mg merkaptopurino monohidrato.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Viename suspensijos mililitre yra 3 mg aspartamo, 1 mg metilo parahidroksibenzoato (natrio druskos pavidalu), 0,5 mg etilo parahidroksibenzoato (natrio druskos pavidalu) ir sacharozės (pėdsakų).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija.

Suspensija yra rožinės arba rudos spalvos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xaluprine skiriamas ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL) sergantiems suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Xaluprine turi prižiūrėti gydytojas arba kiti sveikatos priežiūros specialistai, turintys ŪLL sergančių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Vaisto dozė priklauso nuo hematotoksiškumo, kuris turi būti atidžiai stebimas; vaisto dozę reikia koreguoti atsargiai atsižvelgiant į kiekvieno paciento duomenis ir vadovaujantis taikomu gydymo protokolu. Nelygu gydymo etapas, pradinė ir tikslinė dozės paprastai svyruoja nuo 25 iki 75 mg/m² kūno paviršiaus ploto, bet pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs fermento tiopurino metiltransferazės (TPMT) arba nudikshidrolazės 15 (NUDT15) aktyvumas arba jo trūkumas, reikia skirti mažesnes dozes (žr. 4.4 skyrių).

25 mg/m ²			50 mg/m ²			75 mg/m ²		
KPP (m ²)	Dozė (mg)	Tūris (ml)	KPP (m ²)	Dozė (mg)	Tūris (ml)	KPP (m ²)	Dozė (mg)	Tūris (ml)
0,20 - 0,29	6	0,3	0,20 - 0,23	10	0,5	0,20 - 0,23	16	0,8
0,30 - 0,36	8	0,4	0,24 - 0,26	12	0,6	0,24 - 0,26	20	1,0
0,37 - 0,43	10	0,5	0,27 - 0,29	14	0,7	0,27 - 0,34	24	1,2
0,44 - 0,51	12	0,6	0,30 - 0,33	16	0,8	0,35 - 0,39	28	1,4
0,52 - 0,60	14	0,7	0,34 - 0,37	18	0,9	0,40 - 0,43	32	1,6
0,61 - 0,68	16	0,8	0,40 - 0,44	20	1,0	0,44 - 0,49	36	1,8
0,69 - 0,75	18	0,9	0,45 - 0,50	24	1,2	0,50 - 0,55	40	2,0
0,76 - 0,84	20	1,0	0,51 - 0,58	28	1,4	0,56 - 0,60	44	2,2
0,85 - 0,99	24	1,2	0,59 - 0,66	32	1,6	0,61 - 0,65	48	2,4
1,0 - 1,16	28	1,4	0,67 - 0,74	36	1,8	0,66 - 0,70	52	2,6
1,17 - 1,33	32	1,6	0,75 - 0,82	40	2,0	0,71 - 0,75	56	2,8
1,34 - 1,49	36	1,8	0,83 - 0,90	44	2,2	0,76 - 0,81	60	3,0
1,50 - 1,64	40	2,0	0,91 - 0,98	48	2,4	0,82 - 0,86	64	3,2
1,65 - 1,73	44	2,2	0,99 - 1,06	52	2,6	0,87 - 0,92	68	3,4
			1,07 - 1,13	56	2,8	0,93 - 0,97	72	3,6
			1,14 - 1,22	60	3,0	0,98 - 1,03	76	3,8
			1,23 - 1,31	64	3,2	1,04 - 1,08	80	4,0
			1,32 - 1,38	68	3,4	1,09 - 1,13	84	4,2
			1,39 - 1,46	72	3,6	1,14 - 1,18	88	4,4
			1,47 - 1,55	76	3,8	1,19 - 1,24	92	4,6
			1,56 - 1,63	80	4,0	1,25 - 1,29	96	4,8
			1,64 - 1,70	84	4,2	1,30 - 1,35	100	5,0
			1,71 - 1,73	88	4,4	1,36 - 1,40	104	5,2
						1,41 - 1,46	108	5,4
						1,47 - 1,51	112	5,6
						1,52 - 1,57	116	5,8
						1,58 - 1,62	120	6,0
						1,63 - 1,67	124	6,2
						1,68 - 1,73	128	6,4

Ypatingos populiacijos

Senyvo amžiaus žmonės

Specifinių tyrimų senyvo amžiaus žmonių populiacijoje neatlikta. Tačiau rekomenduojama stebėti šių pacientų inkstų ir kepenų veiklą, o nustačius sutrikimų – apsvarstyti galimybę sumažinti Xaluprine dozę.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Negalima pateikti jokių konkrečių rekomendacijų, nes oficialių merkaptopurino farmakokinetikos esant inkstų funkcijos sutrikimams tyrimų neatlikta. Sutrikus inkstų funkcijai gali sulėtėti merkaptopurino ir jo metabolitų pašalinimas iš organizmo ir padidėti jo kumuliacinis poveikis, todėl reikia apsvarstyti galimybę sumažinti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, skiriamą pradinę dozę. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia su vaistinio preparato doze susijusios nepageidaujamos reakcijos.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Negalima pateikti jokių konkrečių rekomendacijų, nes oficialių merkaptopurino farmakokinetikos esant kepenų funkcijos sutrikimams tyrimų neatlikta. Sutrikus kepenų funkcijai gali sulėtėti merkaptopurino pašalinimas iš organizmo, todėl reikia apsvarstyti galimybę sumažinti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, skiriamą pradinę dozę. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia su vaistinio preparato doze susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių).

Perėjimas nuo gydymo tabletėmis prie gydymo geriamąja suspensija ir atvirkščiai

Merkaptopurinas tiekiamas ir tabletėmis. Pagal didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje merkaptopurino geriamoji suspensija ir tabletės nėra biologiškai lygiavertės, todėl pereinant prie gydymo kitos farmacinės formos preparatu, rekomenduojama dažniau tikrinti paciento kraujo tyrimų duomenis (žr. 5.2 skyrių).

Derinys su ksantino oksidazės inhibitoriais

Vartojant alopurinolį ir kitus ksantino oksidazės inhibitorius, lėtėja merkaptopurino katabolizmas. Tuo pačiu metu vartojant alopurinolį ir merkaptopuriną, itin svarbu, kad pacientas vartotų tik ketvirtadalį įprastos merkaptopurino dozės. Kitų ksantino oksidazės inhibitorių reikia vengti (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, turintys TPMT variantą

Merkaptopuriną metabolizuoja polimorfinis fermentas TPMT. Pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs paveldėtas TPMT aktyvumas arba jo trūkumas, kyla didesnė sunkaus įprastų merkaptopurino dozių toksinio poveikio rizika, todėl jiems skiriamą vaistinio preparato dozę paprastai būtina gerokai sumažinti. Pacientus, kurių organizme sumažėjęs TPMT aktyvumas arba jis neaktyvus, galima nustatyti TPMT genotipavimu arba fenotipavimu. TPMT tyrimais negalima pakeisti Xaluprine vartojančių pacientų hematologinės kontrolės. Optimali pradinė dozė pacientams, kuriems nustatytas homozigotinės TPMT trūkumas, nenustatyta (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, turintys NUDT15 variantą

Pacientams, turintiems įgimtą NUDT15 geno variantą, gresia didesnė sunkaus merkaptopurino toksinio poveikio rizika (žr. 4.4 skyrių). Šiems pacientams paprastai reikia mažinti dozę, ypač tiems, kuriems NUDT15 variantas yra homozigotinis (žr. 4.4 skyrių). Prieš pradedant gydyti merkaptopurinu reikėtų apsvarstyti galimybę atlikti NUDT15 variantų genotipo testą. Visais atvejais reikia atidžiai stebėti kraujo ląstelių skaičių.

Vartojimo metodas

Xaluprine vartojamas peroraliniu būdu, o prieš vartojant jį būtina pakartotinai išmaišyti (energingai plakant ne mažiau kaip 30 sekundžių).

Vaisto pakuotėje yra du dozavimo švirkštai (1 ml ir 5 ml), kurie naudojami siekiant tiksliai pamatuoti gydytojo paskirtą geriamosios suspensijos dozę. Sveikatos priežiūros specialistas pacientui arba slaugytojui turėtų patarti, kurį švirkštą naudoti norint pamatuoti tinkamą vaisto kiekį.

Xaluprine galima vartoti ir su maistu, ir nevalgius, tačiau pacientai jį turi vartoti nuosekliai. Jo negalima vartoti su pienu ar pieno produktais (žr. 4.5 skyrių). Likus mažiau nei valandai iki Xaluprine vartojimo ir 2 valandas po to negalima gerti pieno ir vartoti jo produktų.

Merkaptopurino farmakokinetinės savybės ir veiksmingumas įvairiu paros metu skiriasi. Vaistą vartojant vakarais, o ne rytais, ligos atsinaujinimo rizika gali būti mažesnė. Todėl Xaluprine paros dozę reikia išgerti vakare.

Kad į skrandį patektų visa Xaluprine dozė, suvartotą jo dozę reikia užgerti vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Tuo pačiu metu negalima vartoti vakcinų nuo geltonosios karštinės (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Citotoksiškumas ir hematologinių rodiklių stebėjimas

Gydymas merkaptopurinu sukelia kaulų čiulpų supresiją, dėl kurios išsivysto leukopenija ir trombocitopenija, o retesniais atvejais - mažakraujystė. Taikant šio vaisto terapiją, reikia atidžiai stebėti hematologinius rodiklius. Nutraukus gydymą, leukocitų ir trombocitų skaičius ir toliau mažėja, todėl tik pasireiškus pirmiems neįprastai didelio šių kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimo požymiams, reikia nedelsiant nutraukti gydymą. Gydymą merkaptopurinu nutraukus pakankamai anksti, galima atkurti įprastą kaulų čiulpų veiklą.

Pacientai, turintys TPMT variantą

Pacientai, sergantys paveldėtu TPMT geno varianto trūkumu arba nebuvimu, yra labai jautrūs mielosupresiniam merkaptopurino poveikiui; paprastai, pradėjus gydymą merkaptopurinu, kaulų čiulpų kiekis jų organizme sparčiai sumažėja. Tai gali pasunkinti tuo pat metu vartojamos TPMT slopinančios veikliosios medžiagos, kaip antai olsalazinas, mesalazinas arba sulfasalazinas. Kai kuriose laboratorijose galima išsirti TPMT trūkumą, tačiau nustatyta, kad šiais tyrimais ne visada pavyksta nustatyti pacientus, kuriems kyla sunkaus toksinio poveikio rizika. Todėl būtina atidžiai stebėti kraujo ląstelių skaičių. Paprastai pacientams, kuriems nustatytas homozigotinės TPMT trūkumas, skiriamo vaisto dozę reikia gerokai sumažinti, siekiant išvengti pavojų gyvybei keliančios kaulų čiulpų supresijos.

Ištyrus žmones, kurie merkaptopuriną vartojo kartu su kitomis citotoksinėmis medžiagomis, nustatytas galimas sumažėjusios TPMT veiklos ir antrinių leukemijos ir mielodisplazijos ryšys (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, turintys NUDT15 variantą

Įprastos tiopurinų dozes vartojantiems pacientams, turintiems įgimtą NUDT15 geno variantą, gresia didesnė sunkaus merkaptopurino toksinio poveikio, pavyzdžiui, leukopenijos ir alopecijos, rizika. Šiems pacientams paprastai reikia mažinti dozę, ypač tiems, kuriems NUDT15 variantas yra homozigotinis (žr. 4.2 skyrių). NUDT15 c.415C>T dažnis yra nevienodas įvairiose etninėse grupėse – maždaug 10 % tarp Rytų Azijos, 4 % Lotynų Amerikos, 0,2 % europiečių ir 0 % iš Afrikos kilusių pacientų. Visais atvejais reikia atidžiai stebėti kraujo ląstelių skaičių.

Imunosupresija

Imunizacija vakcina, kurioje yra gyvų organizmų, žmogui, kurio imunitetas nusilpęs, gali sukelti infekciją. Todėl imunizacija vakcinomis su gyvais organizmais nerekomenduojama.

Visais atvejais pacientų, kuriems yra remisija, negalima skiepyti gyvų organizmų vakcinomis, kol bus nuspręsta, kad pacientas gali reaguoti į vakciną. Laikotarpis nuo chemoterapijos nutraukimo iki paciento gebėjimo reaguoti į vakciną atkūrimo priklauso nuo naudojamų imunosupresiją sukeliančių vaistinių preparatų stiprumo ir rūšies, pagrindinės ligos ir kitų veiksnių.

Merkaptopurino dozę gali tekti sumažinti, kai šis vaistinis preparatas vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių pirminis arba antrinis toksinis poveikis yra mielosupresija (žr. 4.5 skyrių).

Hepatotoksiškumas

Xaluprine veikia hepatotoksiškai, todėl gydymo laikotarpiu reikia kas savaitę atlikti tyrimus kepenų veiklai patikrinti. Pacientams, sergantiems anksčiau nustatyta kepenų liga arba vartojantiems kitus vaistus, kurie gali turėti toksinį poveikį kepenims, galima rekomenduoti dažnesnius kepenų veiklos

tyrimus. Pacientams reikia nurodyti pasireiškus geltos požymiams nedelsiant nustoti vartoti Xaluprine (žr. 4.8 skyrių).

Toksinis poveikis inkstams

Prasidėjus remisijai, kai vyksta spartus ląstelių irimas, reikia stebėti šlapimo rūgšties kiekį kraujyje ir šlapime, kadangi gali išsivystyti hiperurikemija ir (arba) hiperurikozurija, o tai kelia šlapimo rūgšties sukeltos nefropatijos pavojų. Hidracija ir šlapimo šarminimas gali sumažinti inkstų komplikacijų galimybę.

Pankreatitas taikant į indikacijų sąrašą neįtrauktą uždegimine žarnyno liga sergančių pacientų gydymą
Gauta pranešimų apie gydant į indikacijų sąrašą neįtrauktą uždegimine žarnyno liga sergančius pacientus nustatytus pankreatito atvejus (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$ pacientų, dažna nepageidaujama reakcija).

Mutageniškumas ir kancerogeniškumas

Pacientams, vartojantiems imunosupresantus, įskaitant merkaptopuriną, kyla didesnė limfoproliferacinių sutrikimų ir kitų piktybinių ligų, ypač odos vėžio (melanomos ir nemelanomos), sarkomos (Kapoši ir ne Kapoši) ir gimdos kaklelio vėžio *in situ* rizika. Atrodo, kad ši padidėjusi rizika susijusi su imunosupresijos stiprumu ir trukme. Gauta informacijos, kad nutraukus imunosupresinę terapiją, limfoproliferacinis sutrikimas gali iš dalies regresuoti.

Todėl gydymą keliais imunosupresantais (įskaitant tiopurinus) reikėtų taikyti atsargiai, nes tai gali sukelti limfoproliferacinius sutrikimus, kurie kai kuriais atvejais baigiasi pacientų mirtimi. Tuo pat metu vartojant kelių imunosupresantų derinį, didėja Epstein-Baro viruso (EBV) sukeltamų limfoproliferacinių sutrikimų rizika.

Ištyrus leukemija sergančius pacientus ir vieną inkstų ląstelių karcinoma sergantį pacientą, kurie vartojo nenurodytą merkaptopurino dozę, ir lėtine inkstų liga sergančius pacientus, kuriems taikytas gydymas 0,4-1,0 mg/kg per parą dozėmis, periferinio kraujo limfocituose nustatytas padidėjęs chromosominės aberacijos atvejų skaičius.

Atsižvelgiant į merkaptopurino poveikį ląstelių dezoksiribonukleinei rūgščiai (DNR), ši medžiaga gali turėti kancerogeninį poveikį, todėl reikia atsižvelgti į teorinę kancerogenezės riziką taikant šį gydymą.

Gauta pranešimų apie hepatospleninę T ląstelių limfomą uždegimine žarnyno liga sergantiems pacientams*, kurie buvo azatioprinu (merkaptopurino provaistu) arba merkaptopurinu, vartojant vaistinio preparatą atskirai arba kartu su anti-TNF alfa antikūnu. Šios reto tipo T ląstelių limfomos eiga yra agresyvi ir paprastai mirtina (taip pat žr. 4.8-skyrių).

*uždegiminė žarnyno liga (UŽL) yra nepatvirtina indikacija.

Makrofagų aktyvacijos sindromas

Makrofagų aktyvacijos sindromas (MAS) yra žinomas, grėsmę gyvybei keliantis sutrikimas, kuris gali pasireikšti pacientams, sergantiems autoimuninėmis ligomis, ypač uždegimine žarnų liga (UŽL) (neįregistruota indikacija), ir vartojant merkaptopuriną, polinkis susirgti šiuo sutrikimu gali būti padidėjęs. Susirgus MAS arba įtarus šį sindromą, reikia kuo greičiau įvertinti paciento būklę ir pradėti gydymą, o gydymą merkaptopurinu reikia nutraukti. Bendrosios praktikos gydytojai turėtų įdėmiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia infekcijos, pvz., EBV ir citomegalo viruso (CMV) infekcijos, simptomai, nes žinoma, kad šie virusai gali paskatinti MAS.

Infekcijos

Pastebėta, kad tik merkaptopurinu arba jo ir kitų imunitetą slopinančių vaistų deriniu, įskaitant kortikosteroidus, gydomiems pacientams būdingas didesnis imlumas virusinėms, grybelinėms ir bakterinėms infekcijoms. Jiems taip pat dažniau pasireiškia netipinės infekcijos bei virusų reaktyvinimas. Šiems pacientams, palyginti su negydytais pacientais, infekcinė liga ir komplikacijos gali būti sunkesnės.

Prieš pradedant gydyti reikia atsižvelgti į buvusį kontaktą su juosiančiosios pūslelinės virusu ar šio viruso sukeltą infekciją. Galima atsižvelgti į vietos rekomendacijas, įskaitant, jei reikia, profilaktinį gydymą. Prieš pradedant gydyti reikėtų apsvarstyti galimybę atlikti hepatito B testą. Tais atvejais, kai patvirtintas teigiamas serologinių testų rezultatas, galima atsižvelgti į vietos rekomendacijas, įskaitant ir profilaktinio gydymo skyrimą. Nuo ŪLL merkaptopurinu gydytiems pacientams buvo diagnozuota neutropeninio sepsio atvejų.

UV spindulių poveikis

Merkaptopurinu gydomi pacientai yra jautresni saulei. Reikia riboti saulės spindulių ir UV spindulių poveikį, o pacientams rekomenduoti dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti apsauginį kremą nuo saulės su aukštu apsaugos faktoriumi.

Metaboliniai ir mitybos sutrikimai

Gali sutrikti purinų analogų (azatioprino ir merkaptopurino) niacino kelias, todėl gali atsirasti nikotino rūgšties trūkumas (pelagra). Buvo pranešta apie pelagros atvejus, vartojant purinų analogų, ypač pacientams, sergantiems lėtine uždegimine žarnyno liga. Pelagros diagnozę reikėtų apsvarstyti pacientams, kuriems yra lokalus pigmentinis išbėrimas (dermatitas), gastroenteritas arba neurologiniai sutrikimai, įskaitant pažinimo funkcijų pablogėjimą. Reikia pradėti tinkamą medicininę priežiūrą, skiriant niacino ir (arba) nikotinamido papildų.

Vaikų populiacija

Buvo pranešta apie simptominės hipoglikemijos atvejus ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL) sergantiems vaikams, vartojusiems merkaptopurino (žr. 4.8 skyrių). Daugeliu atvejų tai buvo jaunesni nei šešerių metų vaikai arba vaikai, kurių kūno masės indeksas mažas.

Sąveika

Kartu su merkaptopurinu vartojant geriamuosius antikoaguliantus, rekomenduojama atidžiau stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS, angl. *International Normalised Ratio*) (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Xaluprine sudėtyje yra aspartamo (E951), kuris yra fenilalanino šaltinis. Jis gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija. Nėra nei ikiklinikinių, nei klinikinių duomenų, kuriais remiantis būtų galima įvertinti aspartamo vartojimą jaunesniems kaip 12 savaičių kūdikiams.

Šiame vaistiniame preparate taip pat yra metilo parahidroksibenzoato natrio druskos ir etilo parahidroksibenzoato natrio druskos, kurios gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Šiame vaistiniame preparate yra sacharozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius. Šį vaistinį preparatą vartojant ilgą laiką, padidėja dantų ėduonies rizika, todėl itin svarbu laikytis tinkamos dantų higienos.

Saugus suspensijos ruošimas

Tėvai ir globėjai turi vengti Xaluprine sąlyčio su oda ir gleivine. Suspensijos patekus ant odos ar gleivinės, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu (žr. 6.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Maisto poveikis merkaptopurinui

Merkaptopuriną vartojant su maistu, gali šiek tiek sumažėti vaisto sisteminis poveikis, tačiau jis neturėtų būti kliniškai reikšmingas. Todėl Xaluprine galima vartoti ir su maistu, ir nevalgius, tačiau pacientai turi laikytis pasirinkto vartojimo metodo. Xaluprine negalima vartoti su pienu ar pieno produktais, nes juose yra ksantino oksidazės – fermento, kuris metabolizuoja merkaptopuriną, todėl ši vaistą vartojant su pienu ar pieno produktais, gali sumažėti merkaptopurino koncentracija kraujyje.

Merkaptopurino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vakcinos

Dėl mirtinos ligos pavojaus taikant gydymą Xaluprine pacientams, kurių imunitetas nusilpęs, negalima skiepytis vakcina nuo geltonosios karštinės (žr. 4.3 skyrių).

Žmonėms, kurių imunitetas nusilpęs, vakcinacija kitomis vakcinomis su gyvais organizmais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Antikoagulantai

Nustatyta, kad varfariną vartojant kartu su merkaptopurinu, slopinamas varfarino antikoaguliacinis poveikis. Tuo pačiu metu vartojant Xaluprine ir geriamuosius antikoaguliantus, rekomenduojama stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) vertę.

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos

Citotoksiniai vaistiniai preparatai gali slopinti fenitoino įsisavinimą žarnyne. Rekomenduojama atidžiai stebėti fenitoino koncentraciją kraujo serume. Kitų vaistinių preparatų nuo epilepsijos koncentracija taip pat gali keistis. Gydymo Xaluprine laikotarpiu reikia atidžiai stebėti vaistinių preparatų nuo epilepsijos koncentraciją kraujo serume ir prireikus pakoreguoti dozę.

Kitų vaistinių preparatų poveikis merkaptopurinui

Alopurinolis / oksipurinolis / tiopurinolis ir kiti ksantino oksidazės inhibitoriai

Alopurinolis, oksipurinolis ir tiopurinolis slopina ksantino oksidazės aktyvumą, todėl biologiškai aktyvi 6-tiojozino rūgštis mažiau virsta biologiškai neaktyvia 6-tiuro rūgštimi. Tuo pačiu metu vartojant alopurinolį ir Xaluprine, itin svarbu, kad pacientas vartotų tik ketvirtadalį įprastos Xaluprine dozės, kadangi slopindamas ksantino oksidazę alopurinolis lėtina merkaptopurino metabolizmą. Kiti ksantino oksidazės inhibitoriai, kaip antai febeksostatas, taip pat gali slopinti merkaptopurino metabolizmą ir juos vartoti tuo pačiu metu nerekomenduojama, nes nepakanka duomenų, kad būtų galima nustatyti, kiek reikia sumažinti šių preparatų dozę.

Aminosalicilatai

Kadangi yra *in vitro* tyrimų duomenų, kad aminosalicilatų dariniai (pvz., olsalazinas, mesalazinas arba sulfasalazinas) slopina TPMT fermentą, kuris metabolizuoja merkaptopuriną, pacientams, kuriems tuo pačiu taikoma Xaluprine terapija (žr. 4.4 skyrių), šiuos preparatus reikia skirti atsargiai.

Infliksimabas

Pastebėta azatioprino, kuris yra merkaptopurino pirmtakas, ir infliksimabo sąveika. Pacientams, gavusiems azatioprino, pirmosiomis savaitėmis po infliksimabo infuzijos trumpam padidėjo 6-TGN (6-tioguanino nukleotido, aktyvaus azatioprino metabolito) koncentracija ir sumažėjo vidutinis leukocitų skaičius, kuris po 3 mėnesių vėl pasiekė ankstesnį lygį.

Metotreksatas

Metotreksatas (20 mg/m² per burną) padidino merkaptopurino poveikį (plotas po kreive, AUC) maždaug 31 %, o metotreksatas (2 arba 5 g/m² į veną) padidino merkaptopurino AUC atitinkamai 69 % ir 93 %. Vartojant kartu su didele metotreksato doze, gali reikėti koreguoti merkaptopurino dozę.

Ribavirinas

Ribavirinas slopina fermentą inozino monofosfato dehidrogenazę (IMPDH), todėl mažiau susidaro aktyvių tioguanino nukleotidų (TGN). Pranešta apie sunkią mielosupresiją, kartu vartojant merkaptopurino ir ribavirino provaistą, todėl ribavirino ir merkaptopurino kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Mielosupresiniai vaistiniai preparatai

Merkaptopuriną vartojant kartu su kitais mielosupresiniais vaistiniais preparatais, reikia elgtis atsargiai; atsižvelgiant į hematologinę stebėseną, gali prireikti mažinti dozę (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Merkaptopurino teratogeniškumo žmonėms įrodymai dviprasmiški. Ir vyrai, ir moterys, gyvenantys aktyvų lytinį gyvenimą, gydymo laikotarpiu ir ne mažiau kaip tris arba, atitinkamai, šešis mėnesius po to, kai suvartoja paskutinę vaistinio preparato dozę, turi naudoti veiksmingas apsaugos nuo nėštumo priemonės. Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad šis vaistas turi toksinį ir mirtiną poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Xaluprine negalima vartoti nėščioms arba galinčioms pastoti pacientėms, atidžiai neįvertinus gydymo naudos ir rizikos santykio.

Gauta pranešimų apie moterims, kurios vartojo merkaptopurino, pirma laiko gimusius ir pernelyg mažo svorio naujagimius. Taip pat gauta pranešimų apie tėvų ir motinų, kurie vartojo merkaptopurino, vaikų apsigimimus ir spontaninius abortus. Daug vaikų apsigimimo atvejų nustatyta moterims, kurioms taikytas gydymas merkaptopurinu ir kitais chemoterapiniais vaistais.

Iš vienos naujesnių epidemiologinių ataskaitų matyti, kad moterims, vartojančioms merkaptopuriną nėštumo laikotarpiu, nėra padidėjusios pirmalaikio gimdymo, pernelyg mažo laiku gimusio kūdikio svorio ar vaikų apsigimimų rizikos.

Rekomenduojama stebėti, ar moterų, kurios nėštumo laikotarpiu vartojo merkaptopurino, naujagimiams nepasireiškia hematologinių ir imuninės sistemos veiklos sutrikimų.

Buvo gauta retų pranešimų apie nėštumo cholestazę, susijusią su gydymu azatioprinu (merkaptopurino pirmtaku). Jei patvirtinama nėštumo cholestazė, reikia atidžiai įvertinti naudą motinai ir poveikį vaisiui.

Žindymas

Merkaptopurino rasta moterų, kurioms taikytas gydymas azatioprinu, priešpienyje ir piene, todėl moterų, kurios vartoja Xaluprine, neturėtų maitinti krūtimi.

Vaisingumas

Kaip merkaptopurino terapija veikia žmonių vaisingumą nežinoma, tačiau gauta pranešimų apie vaikų susilaukusius vyrus ir moteris, kuriems vaikystėje arba paauglystėje taikytas gydymas šiuo vaistu. Gauta pranešimų apie laikiną visišką oligospermiją, nustatytą vyrams, kurie merkaptopuriną vartojo kartu su kortikosteroidais.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Atsižvelgiant į farmakologines veikliosios medžiagos savybes, šis vaistas neturėtų turėti įtakos šioms gebėjimams.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Pagrindinė gydymo merkaptopurinu sukelia nepageidaujama reakcija – kaulų čiulpų supresija, dėl kurios išsivysto leukopenija ir trombocitopenija.

Šiuo metu nėra pakankamai šiuolaikinių merkaptopurino klinikinių tyrimų duomenų, kuriais remiantis būtų galima tiksliai nustatyti jo sukeliamų nepageidaujamų reakcijų dažnį.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau nurodyti reiškiniai priskiriami prie nepageidaujamų reakcijų. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal organų sistemų klasę ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai pateikiami pagal sunkumą nuo sunkiausio iki lengviausio.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	nedažnas	Bakterinės ir virusinės infekcijos, su neutropenija susijusios infekcijos
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	retas	Neoplazmos, įskaitant limfoproliferacinius sutrikimus, odos vėžį (melanomą ir nemelanomą), sarkomą (Kapoši ir ne Kapoši) ir gimdos kaklelio vėžį <i>in situ</i> (žr. 4.4 skyrių).
	labai retas	Antrinė leukemija ir mielodisplazija
	dažnis nežinomas	Hepatospleninė T ląstelių limfoma* (žr. 4.4 skyrių)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	labai dažnas	Kaulų čiulpų supresija, leukopenija ir trombocitopenija
	dažnas	Mažakraujystė
Imuninės sistemos sutrikimai	nedažnas	Artralgija, odos išbėrimas, vaistų sukeliamas karščiavimas
	retas	Veido edema
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	dažnas	Anoreksija
	dažnis nežinomas	Hipoglikemija [†] , pelagra (žr. 4.4 skyrių)
Virškinimo trakto sutrikimai	dažnas	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pankreatitas*
	nedažnas	Burnos gleivinės išopėjimas
	retas	Pankreatitas
	labai retas	Žarnyno išopėjimas
	dažnis nežinomas	Stomatitas, lūpų uždegimas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	dažnas	Tulžies stazė, hepatotoksiškumas
	nedažnas	Kepenų nekrozė
	dažnis nežinomas	Portalinė hipertenzija*, mazginė regeneracinė hiperplazija*, sinusoidinis obstrukcijos sindromas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	retas	Alopecija
	dažnis nežinomas	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, mazginė eritema
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	retas	Laikina oligospermija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažnis nežinomas	Gleivinės uždegimas
Tyrimai	dažnis nežinomas	Krešėjimo faktorių sumažėjimas

* Pacientams, sergantiems uždegimine žarnyno liga (UŽL), nepatvirtinta indikacija.

[†] Vaikų populiacija.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Merkaptopurinas hepatotoksiškai veikia ir gyvūnus, ir žmones. Atlikus histologinius tyrimus su žmonėmis, nustatyta, kad šis vaistas sukelia kepenų nekrozę ir tulžies stazę.

Hepatotoksiškumo reakcijų dažnumas labai skiriasi ir jos gali pasireikšti vartojant bet kokią šio vaisto dozę, bet dažniau jos nustatomos tuomet, kai viršijama rekomenduojama dozė.

Atliekant kepenų veiklos tyrimus, galima iš anksto nustatyti hepatotoksiškumo požymius. Paprastai šis poveikis yra grįžtamas, jeigu merkaptopurino terapija nutraukiama pakankamai greitai ir kepenims dar nepadaryta lemiamą žala.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai ir požymiai

Virškinimo trakto reiškiniai, įskaitant pykinimą, vėmimą ir viduriavimą, bei anoreksija gali būti ankstyvi perdozavimo simptomai. Stipriausias toksinis poveikis pasireiškia kaulų čiulpams, jis sukelia mielosupresiją. Stipresnis toksinis poveikis hematologijai pasireiškia esant ilgalaikiam perdozavimui Xaluprine, o ne vieną kartą jo perdozavus. Taip pat gali pasireikšti kepenų veiklos sutrikimas ir gastroenteritas.

Perdozavimo rizika taip pat padidėja tuomet, kai kartu su merkaptopurinu vartojami ksantino oksidazės inhibitoriai (žr. 4.5 skyrių).

Gydymas perdozavus

Kadangi nėra jokio priešnuodžio, reikia atidžiai stebėti visus kraujo tyrimų rodiklius ir prireikus imtis bendrųjų pagalbos priemonių kartu atliekant atitinkamą kraujo perpylimą. Perdozavus merkaptopurino, aktyvios priemonės, kaip antai aktyvintos anglies vartojimas arba skrandžio plovimas, gali būti neveiksmingos, nebent šių priemonių būtų imtasi praėjus ne daugiau kaip 60 minučių nuo vaisto nurijimo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, antimetabolitai, purino analogai, ATC kodas - L01BB02

Veikimo mechanizmas

Merkaptopurinas yra neaktyvus vaisto pirmtakas, kuris veikia kaip purino antagonistas, tačiau tam, kad pasireikštų jo citotoksinis poveikis būtina, kad ląstelė jį įsisavintų ir, įvykus anabolizmui ląstelės viduje, jis pavirstų tioguanino nukleotidais. Merkaptopurino metabolitai slopina *de novo* purinų sintezę ir purinų nukleotidų tarpusavio virsmus. Tioguanino nukleotidai taip pat prisijungia prie nukleino rūgščių, o tai sustiprina veikliosios medžiagos citotoksinį poveikį.

Kryžminis atsparumas paprastai pasireiškia tarp merkaptopurino ir 6-tioguanino.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Biologinis geriamojo merkaptopurino įsisavinamumas labai skiriasi kiekvieno paciento atveju, o tai tikriausiai lemia pirmojo pasąžo metabolizmas. Septyniems vaikams išgėrus 75 mg/m² vaisto dozę, vidutinis suvartotos dozės biologinis įsisavinamumas buvo 16 % (nuo 5 iki 37 %).

Atlikus palyginamąjį biologinio įsisavinamumo tyrimą su sveikais suaugusiais savanoriais (n=60), nustatyta, kad 50 mg Xaluprine geriamosios suspensijos dozė yra biologiškai lygiavertė referencinei 50 mg tabletei pagal plotą po kreive (AUC), bet ne pagal didžiausią koncentraciją (C_{max}). Vartojant geriamąją suspensiją, vidutinė (90 % pasikliautinis intervalas, CI) C_{max} buvo 39 % (22–58 %) didesnė nei vartojant tabletes, nors vartojant geriamąją suspensiją (46%) variacija tarp pavienių tiriamųjų (angl. *between-subject variability*, %C.V) buvo mažesnė nei vartojant tabletes (69 %).

Biotransformacija

Keliems fermentams katalizuojant merkaptopurino anabolizmą ląstelės viduje, galiausiai susidaro tioguanino nukleotidai, tačiau kol tai įvyksta, susidaro keli tarpiniai tioguanino nukleotidai. Pirmąjį etapą katalizuoja hipoksantino guanino fosforibosiltransferazė, dėl to susidaro tioinozino monofosfatas (TIMP). Vėlesniuose etapuose dalyvauja fermentai inozino monofosfato dehidrogenazė (IMPDH) ir guanino monofosfato sintetazė. Taip pat fermentui tiopurino S-metiltransferazei (TPMT) S-metilinant merkaptopuriną, susidaro metilmerkaptopurinas, kuris nėra aktyvus. Tačiau TPMT taip pat katalizuoja pagrindinio nukleotidų metabolito TIMP S-metilinimą, todėl susidaro metiltioinozino monofosfatas (mTIMP). Ir TIMP, ir mTIMP yra fosforibosilpirofosfato amidotransferazės – fermento, kuris svarbus *de novo* purinų sintezei – inhibitoriai. Ksantino oksidazė yra pagrindinis katabolizuojantis fermentas, kuris paverčia merkaptopuriną į neaktyvų metabolitą 6-tiouro rūgštį (angl. *6-thiouric acid*). Ji iš organizmo pašalinama su šlapimu. Maždaug 7 % išgertos vaisto dozės per 12 val. nuo vaisto išgėrimo pasišalina iš organizmo su išmatomis kaip nepakitęs merkaptopurinas.

Eliminacija

Merkaptopurino eliminacijos pusperiodis – 90 ±30 minučių, tačiau aktyviųjų metabolitų pusperiodis ilgesnis (maždaug 5 valandos) nei pirminio junginio. Tikrasis klirensas (angl. *aparent body clearance*) yra 4832 ±2562 ml/min/m². Į cerebrospinalinį skystį patenka nedaug merkaptopurino.

Pagrindinis merkaptopurino eliminacijos būdas – metabolizmas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Genotoksiškumas

Merkaptopurinas, kaip ir kiti antimetabolitai, yra mutageniškas ir sukelia pelių ir žiurkių *in vitro* ir *in vivo* chromosominę aberaciją.

Kancerogeniškumas

Atsižvelgiant į merkaptopurino genotoksinį potencialą, jis gali turėti kancerogeninį poveikį.

Teratogeniškumas

Vartojamas dozėmis, kurios nekenksmingos patelei, merkaptopurinas sukelia pelių, žiurkių, žiurkėnų ir triušų embrionų žūtį ir sunkų teratogeninį poveikį. Toksinis poveikis visų rūšių gyvūnų embrionams ir jų išsigimimai priklauso nuo dozės ir gestacijos etapo vaisto vartojimo metu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Ksantano lipai

Aspartamas (E951)

Koncentruotos aviečių sultys

Sacharozė
Metilo parahidroksibenzoato natrio druska (E219)
Etilo parahidroksibenzoato natrio druska (E215)
Kalio sorbatas (E202)
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių

Po buteliuko pirmo atidarymo: 56 dienos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandariai uždarytą (žr. 6.6 skyrių).

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintaro spalvos III tipo stiklo buteliukas, uždarytas vaikų sunkiai atidaromu dangteliu (DTPE su ištemptu polietileno įdėklu), kuriame yra 100 ml geriamosios suspensijos.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, MTPE buteliuko adapteris ir du dozavimo švirkštai (sugraduotas padalomis iki 1 ml, ir sugraduotas padalomis iki 5 ml).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Saugus vaistinio preparato ruošimas

Bet kuris Xaluprine ruošiantis asmuo turi prieš ruošdamas vaistą ir po vaisto vartojimo nusiplauti rankas. Kad sąlyčio tikimybė būtų kuo mažesnė, tėvai ir slaugytojai ruošdami Xaluprine turi dėvėti vienkartinės pirštines.

Reikia vengti Xaluprine sąlyčio su oda ir gleivine. Xaluprine patekus ant odos ar gleivinės, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Išsiliejusį vaistą reikia nedelsiant išvalyti.

Nėščiosios, ketinančios pastoti arba žindančios moterys neturėtų imti Xaluprine į rankas.

Tėvams, slaugytojams ir pacientams reikia patarti Xaluprine laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje, geriau – užrakintoje spintelėje. Atsitiktinai nurytas Xaluprine vaikams gali būti mirtinas.

Norint išsaugoti suspensijos vientisumą ir sumažinti atsitiktinio išsiliejimo riziką, buteliuką reikia laikyti sandariai uždarytą.

Norint gerai išmaišyti vaistą, buteliuką reikia energingai pakratyti ne mažiau kaip 30 sekundžių.

Atliekų tvarkymas

Xaluprine yra citotoksinis vaistinis preparatas. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų

7. REGISTRUOTOJAS

Nova Laboratories Ireland Limited
3rd Floor, Ulysses House
Foley Street, Dublin 1
D01 W2T2
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/727/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2012 m. kovo 9 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. lapkričio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Pronav Clinical Ltd.
Unit 5
Dublin Road Business Park
Carraroe, Sligo
F91 D439
Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xaluprine 20 mg/ml geriamoji suspensija
merkaptopurinas monohidratas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename suspensijos mililitre yra 20 mg merkaptopurino monohidrato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje taip pat yra metilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E219), etilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E215), kalio sorbato (E202), natrio hidroksido, aspartamo (E951) ir sacharozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija.

100 ml stiklo buteliukas
Buteliuko adapteris
1 ml ir 5 ml dozavimo švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartokite kaip nurodė gydytojas, naudodami kartu pridamus dozavimo švirkštus.

Prieš vartojimą energingai sukratykite ne mažiau kaip 30 sekundžių.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Išmesti praėjus 56 dienoms nuo buteliuko atidarymo.
Pradžios data

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Nova Laboratories Ireland Limited
3rd Floor, Ulysses House
Foley Street, Dublin 1
D01 W2T2
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/727/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xaluprine 20 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xaluprine 20 mg/ml geriamoji suspensija
merkaptopurinas monohidratas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename suspensijos mililitre yra 20 mg merkaptopurino monohidrato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje taip pat yra metilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E219), etilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E215), kalio sorbato (E202), natrio hidroksido, aspartamo (E951) ir sacharozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija.

100 ml.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartokite kaip nurodė gydytojas, naudodami kartu pridedamus dozavimo švirkštus.

Prieš vartojimą energingai kratykite ne mažiau kaip 30 sekundžių.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksiškas

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Išmesti po 56 dienų po buteliuko pirmojo atidarymo,
Pradžios data

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje
Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Nova Laboratories Ireland Limited
3rd Floor, Ulysses House
Foley Street, Dublin 1
D01 W2T2
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/727/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Xaluprine 20 mg/ml geriamoji suspensija merkaptopurinas monohidratas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xaluprine ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xaluprine
3. Kaip vartoti Xaluprine
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xaluprine
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xaluprine ir kam jis vartojamas

Xaluprine sudėtyje yra merkaptopurino monohidrato. Jis priklauso citotoksinių vaistų (dar vadinamų chemoterapiniais vaistais) grupei.

Xaluprine gydoma ūminė limfoblastinė leukemija (dar vadinama ūmine limfocitine leukemija arba ŪLL). Tai yra sparčiai progresuojanti liga, kuria sergant didėja naujų baltųjų kraujo kūnelių skaičius. Šie nauji baltieji kraujo kūneliai yra nesubrendę (ne visiškai susiformavę) ir negali tinkamai daugintis ir funkcionuoti. Dėl to jie nepajėgia kovoti su infekcijomis bei gali būti kraujavimo priežastimi.

Išsamesnio šios ligos paaiškinimo teiraukitės savo gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xaluprine

- **Xaluprine vartoti draudžiama**, jeigu yra alergija merkaptopurinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaistinio preparato medžiagai (jos išvardytos 6 skyrių).
- Vartodami Xaluprine, **nesiskiepykite vakcina** nuo geltonosios karštinės, nes ji gali būti mirtina.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Xaluprine:

- jeigu neseniai buvote arba turite būti skiepyti (vakcina);
- jeigu skiepijotės vakcina nuo geltonosios karštinės;
- jeigu turite su inkstais ar kepenimis susijusių problemų, kadangi Jūsų gydytojui reikės patikrinti, ar jų veikla nesutrikusi;
- jeigu sergate liga, dėl kurios Jūsų organizme pasigamina pernelyg mažai fermento, vadinamo tiopurino metiltransferaze (TPMT) arba NUDT15 (nudikshidrolaze 15), kadangi Jūsų gydytojui gali tekti pakoreguoti vaisto dozę;
- jeigu planuojate susilaukti kūdikio. Tai taikytina ir vyrams, ir moterims. Xaluprine gali pakenkti Jūsų spermai ir kiaušialąstėms (žr. „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“ toliau).

Jeigu jums taikoma imunosupresinė terapija, vartojant Xaluprine, gali padidėti rizika susirgti:

- navikinėmis ligomis, įskaitant odos vėžį. Todėl vartojant Xaluprine, reikėtų vengti ilgai būti saulėkaitoje, taip pat reikėtų dėvėti nuo saulės spindulių apsaugančius drabužius ir vartoti apsaugos nuo saulės priemones, kurių apsaugos nuo saulės faktorius (SPF) yra didelis;
- limfoproliferaciniais sutrikimais:
 - taikant gydymą Xaluprine, didėja rizika susirgti tam tikros formos vėžiu, vadinamu limfoproliferaciniu sutrikimu. Jeigu taikomas gydymas keliais imunosupresantais (įskaitant tiopurinus), tai gali sukelti mirtį;
 - vienu metu vartojant kelis imunosupresantus, didėja virusinės infekcijos sukeliama limfinės sistemos sutrikimų (Epštein-Baro viruso (EBV) sukeliama limfoproliferacinių sutrikimų) rizika.

Vartojant Xaluprine, gali padidėti rizika:

- susirgti rimta liga, vadinama makrofagų aktyvacijos sindromu (pernelyg stipriai aktyvinami su uždegimu siejami baltieji kraujo kūneliai), kuris paprastai pasireiškia pacientams, sergantiems tam tikrų rūšių artritu.

Kai kuriems uždegimine žarnyno liga serantiems pacientams, vartojusiems merkaptopuriną, išsivystė reto ir agresyvaus tipo vėžys, vadinamas hepatosplenine T ląstelių limfoma (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Infekcijos

Vartojant Xaluprine padidėja virusinių, grybelinių ir bakterinių infekcijų rizika, o infekcijos gali būti sunkesnės. Taip pat žr. 4 skyrių.

Prieš pradėdant gydyti, pasakykite gydytojui, ar sirgote vėjaraupiais, juosiančiąja pūsleline ar hepatitu B (virusą sukeliama kepenų liga).

Kraujo tyrimai

Gydymas merkaptopurinu gali paveikti Jūsų kaulų čiulpus. Tai reiškia, kad Jūsų kraujyje gali sumažėti baltųjų kraujo kūnelių, kraujo plokštelių ir (rečiau) raudonųjų kraujo kūnelių. Gydymo metu Jūsų gydytojas dažnai ir reguliariai atliks kraujo tyrimus. Taip bus stebimas šių ląstelių kiekis Jūsų kraujyje. Jei gydymas nutraukiamas pakankamai anksti, Jūsų kraujo ląstelių kiekis vėl taps normalus.

Kepenų funkcija

Merkaptopurinas yra toksiškas kepenims. Todėl, kai vartosite merkaptopuriną, gydytojas dažnai ir reguliariai atliks kepenų funkcijos tyrimus. Jei jau sergate kepenų liga arba vartojate kitų vaistų, kurie gali turėti įtakos kepenims, gydytojas tyrimus atliks dažniau. Jei pastebėsite, kad Jūsų akių baltymai ar oda pagelto (gelta), nedelsdami pasakykite gydytojui, nes Jums gali tekti nedelsiant nutraukti gydymą.

TPMT ir NUDT15 geno variantai

Jei turite įgimtą TPMT ir (arba) NUDT15 genų variantus (tai genas, dalyvaujantis skaidant Xalopurine organizme), jums gresia didesnė infekcijų ir plaukų netekimo rizika, o jus gydantis gydytojas tokiu atveju gali skirti mažesnę dozę.

Vitamino B3 trūkumas (pelagra)

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei viduriuojate, atsiranda vietinis pigmentinis išbėrimas (dermatitas) arba pablogėja atmintis, mąstymas ir mąstymo įgūdžiai (demencija), nes šie simptomai gali rodyti vitamino B3 trūkumą. Gydytojas paskirs vitamino papildų (niacino ir (arba) nikotinamido) Jūsų būklei pagerinti.

Venkite Xaluprine sąlyčio su oda, akimis ir nosimi. Vaisto atsitiktinai patekus į akis arba nosį, juos praplaukite vandeniu.

Jeigu nesate tikri, ar pirmiau pateikta informacija taikoma Jums, prieš vartodami Xaluprine, pasikalbėkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Vaikams ir paaugliams

Kai kuriems vaikams, ypač jaunesniems nei šešerių metų arba kurių kūno masės indeksas mažas, buvo nustatytas žemas cukraus kiekis. Tokiu atveju pasikalbėkite su savo vaiko gydytoju.

Kiti vaistai ir Xaluprine

Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Visų pirma savo gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui reikia pasakyti, jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų:

- ribaviriną (vartojamą virusams gydyti);
- kitus citotoksinius (chemoterapinius) vaistus – juos vartojant kartu su Xaluprine yra didesnė šalutinio poveikio, pvz., mažakraujystės, tikimybė;
- alopurinolį, tiopurinolį, oksipurinolį arba febiksostatą (vartojama sergant podagra);
- geriamuosius antikoagulantus (vartojama kraujui skystinti);
- olsalaziną arba mesalaziną (vartojama esant žarnyno veiklos sutrikimui, kuris vadinamas opinio kolitu);
- sulfasalaziną (vartojama sergant reumatoidiniu artritu arba opinio kolitu);
- metotreksatą (vartojama vėžiui, reumatoidiniam artritui arba odos ligai (sunkiai psoriazei) gydyti);
- vaistus nuo epilepsijos, kaip antai fenitoiną, karbamazepiną. Gydytojui gali tekti stebėti vaistų nuo epilepsijos koncentraciją kraujyje ir, prireikus, koreguoti vaistų dozes;
- infliksimabą (vartojama tam tikroms žarnyno ligoms (Krono ligai ir opiniam kolitui), reumatoidiniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui ar odos ligoms (sunkiai psoriazei) gydyti).

Vakcinacija vartojant Xaluprine

Jeigu ketinate skiepytis, svarbu prieš tai pasikalbėti su savo gydytoju arba slaugytoju. Vakcinacija vadinamosiomis gyvosiomis vakcinomis (pvz., vakcinomis nuo poliomieliito, tymų, kiaulytės ir raudonukės) nerekomenduojama, kadangi vartojant Xaluprine, šios vakcinos Jums gali sukelti infekciją.

Xaluprine vartojimas su maistu ir gėrimais

Xaluprine galima vartoti ir su maistu, ir nevalgius. Tačiau pasirinkus vieną vartojimo būdą, vaistą reikia vartoti tokiu pat būdu kiekvieną dieną.

Nevartokite Xaluprine su pienu ar pieno produktais, nes jie gali sumažinti šio vaisto veiksmingumą. Likus mažiau nei valandai iki Xaluprine vartojimo ir 2 valandas po to negerkite pieno ir nevartokite jo produktų.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu planuojate susilaukti kūdikio, nevartokite Xaluprine, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Tai taikytina ir vyrams, ir moterims. Xaluprine gali pakenkti Jūsų spermai ir kiaušialąstėms. Kol Jūs ar Jūsų partneris (-ė) vartoja Xaluprine, siekiant išvengti nėštumo, būtina naudoti patikimas apsaugos nuo nėštumo priemonės. Vyrai veiksmingą kontracepciją turi naudoti ne mažiau kaip 3 mėnesius, o moterys turi ją naudoti ne trumpiau kaip 6 mėnesius nuo gydymo pabaigos. Jeigu Jūs jau pastojote, prieš vartodamos Xaluprine privalote pasikalbėti su savo gydytoju.

Xaluprine vartojimas nėštumo metu gali sukelti stiprų, pernelyg didelį niežėjimą be išbėrimo. Taip pat tuo pačiu metu gali pasireikšti pykinimas ir apetito praradimas, o tai gali rodyti būklę, vadinamą nėščiąjų cholestaze (kepenų liga nėštumo metu). Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, nes ši būklė gali pakenkti jūsų negimusiam vaikui.

Nėščios, ketinančios pastoti arba žindančios moterys neturėtų vartoti Xaluprine.

Vartodamos Xaluprine nemaitinkite krūtimi. Pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku arba akušere.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Xaluprine neturės įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus, tačiau tyrimų šiam teiginiui patvirtinti neatlikta.

Xaluprine sudėtyje yra aspartamo, metilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E219), etilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E215) ir sacharozės

Kiekviename šio vaisto ml yra 3 mg aspartamo (E951). Aspartamas yra fenilalanino šaltinis. Jis gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.

Xaluprine sudėtyje taip pat yra metilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E219) ir etilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E215), kurios gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Xaluprine sudėtyje yra sacharozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Šis vaistas gali kenkti dantims.

3. Kaip vartoti Xaluprine

Xaluprine Jums gali skirti tik gydytojas specialistas, turintis kraujo sutrikimų gydymo patirties.

- Vartojant Xaluprine, Jūsų gydytojas nuolat tirs Jūsų kraują. Tai bus daroma siekiant patikrinti Jūsų kraujyje esančių kraujo kūnelių skaičių ir rūšį ir įsitikinti, kad Jūsų kepenų veikla nesutrikusi.
- Jūsų gydytojas taip pat gali paprašyti atlikti kitus kraujo ir šlapimo tyrimus, kad galėtų patikrinti juose esančios šlapimo rūgšties kiekį. Šlapimo rūgštis yra organizme esanti natūrali cheminė medžiaga, kurios koncentracija vartojant Xaluprine gali padidėti.
- Kartais atlikus šiuos tyrimus gydytojas gali pakeisti Jums paskirtą Xaluprine dozę.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Įprasta pradinė paros dozė suaugusiems, paaugliams ir vaikams svyruoja nuo 25 iki 75 mg/m² kūno paviršiaus ploto. Gydytojas Jums paskirs tinkamą vaisto dozę. Atidžiai patikrinkite geriamosios suspensijos dozę ir stiprumą, kad įsitikintumėte, ar vartojate tinkamą dozę, kaip nurodyta toliau pateiktose lentelėse. Kartais, pvz., atsižvelgdamas į įvairių tyrimų rezultatus, gydytojas gali pakeisti Jums paskirtą Xaluprine dozę. Jeigu tiksliai nežinote, kiek vaisto Jums reikia vartoti, visada galite klausti savo gydytojo arba slaugytojo.

Kad vaistas Jums būtų kuo veiksmingesnis, svarbu, kad Xaluprine vartotumėte vakarais.

Xaluprine galite vartoti ir su maistu, ir nevalgę. Tačiau pasirinkę vieną vartojimo būdą, vaistą turite vartoti tokiu pat būdu kiekvieną dieną. Likus mažiau nei valandai iki Xaluprine vartojimo ir 2 valandas po to negerkite pieno ir nevartokite jo produktų.

Jūsų Xaluprine pakuotėje yra buteliukas su vaistu, dangtelis, buteliuko adapteris ir du dozavimo švirkštai (1 ml švirkštas ir 5 ml švirkštas). Vaistui ištraukti visuomet naudokite kartu su vaistu tiekiamus švirkštus.

Svarbu, kad vartodami vaistą naudotumėte tinkamą dozavimo švirkštą. Atsižvelgdamas į paskirtą dozę Jūsų gydytojas arba vaistininkas patars, kurį švirkštą naudoti.

Mažesnis 1 ml švirkštas, sugraduotas padalomis nuo 0,1 iki 1,0 ml, skirtas matuoti 1,0 ml ir mažesnes vaisto dozes. Šį švirkštą turite naudoti, jeigu iš viso vaisto turite vartoti 1,0 ml arba mažiau (kiekviename ant švirkšto pažymėtame 0,1 ml yra 2 mg merkaptopurino). Toliau pateiktoje lentelėje nurodytas 1 ml švirkšto dozės (mg) konvertavimas į tūrį (ml).

Dozė (mg)	Tūris (ml)
6	0,3
8	0,4
10	0,5
12	0,6
14	0,7
16	0,8
18	0,9
20	1,0

Didesnis 5 ml švirkštas, sugraduotas padalomis nuo 1 iki 5 ml, skirtas didesnėms nei 1 ml dozėms pamatuoti. Šį švirkštą turite naudoti, jeigu iš viso vaisto turite vartoti daugiau kaip 1,0 ml (kiekviename ant švirkšto pažymėtame 0,2 ml yra 4 mg merkaptopurino). Toliau pateiktoje lentelėje nurodytas 5 ml švirkšto dozės (mg) konvertavimas į tūrį (ml).

Dozė (mg)	Tūris (ml)
24	1,2
28	1,4
32	1,6
36	1,8
40	2,0
44	2,2
48	2,4
52	2,6
56	2,8
60	3,0
64	3,2
68	3,4
72	3,6
76	3,8

Dozė (mg)	Tūris (ml)
80	4,0
84	4,2
88	4,4
92	4,6
96	4,8
100	5,0
104	5,2
108	5,4
112	5,6
116	5,8
120	6,0
124	6,2
128	6,4

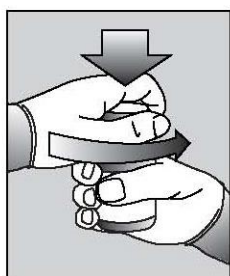
Jeigu esate vienas iš paciento tėvų arba jo slaugytojas, prieš duodami vaisto ir po to nusiplaukite rankas. Išsiliejusį vaistą reikia nedelsiant išvalyti. Kad sąlyčio tikimybė būtų kuo mažesnė, ruošiant Xaluprine reikia dėvėti vienkartinės pirštines.

Xaluprine patekus ant odos, į akis ar nosį, nedelsdami kruopščiai nuplaukite tą vietą muilu ir vandeniu.

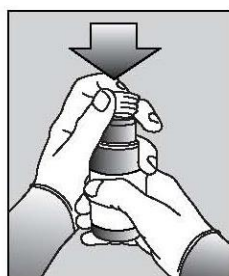
Vartodami šį vaistą, laikykitės šios naudojimo instrukcijos:



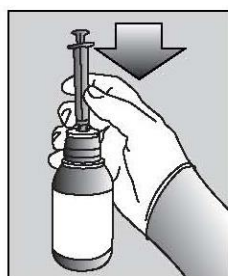
1. Paveikslėlis



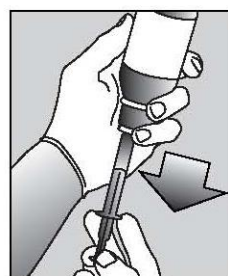
2. Paveikslėlis



3. Paveikslėlis



4. Paveikslėlis



5. Paveikslėlis

1. Prieš ruošdami Xaluprine, užsidėkite vienkartinės pirštines.
2. **Energingai pakratykite buteliuką ne mažiau kaip 30 sekundžių**, kad vaistas gerai išsimaišytų (1 Paveikslėlis).
3. Nuimkite buteliuko dangtelį (**2 Paveikslėlis**) ir prispauskite adapterį prie buteliuko kaklelio, kad jis prisitvirtintų; uždėję nebenuimkite jo – jis tiks ir būsime vaisto dozėms išraukti (**3 Paveikslėlis**);
4. Dozavimo švirkšto smaigaliu pradurkite adapterį (**4 Paveikslėlis**). **Jūsų gydytojas arba vaistininkas patars, kurį švirkštą naudoti tinkamai vaisto dozei ištraukti – 1 ml ar 5 ml.**

5. Apverskite buteliuką (**5 Paveikslėlis**).
6. Patraukite švirkšto stūmoklį, kad į švirkštą pritrauktumėte vaisto iš buteliuko. Traukite stūmoklį iki tos padalos, kuri atitinka Jums paskirtą vaisto dozę (**5 Paveikslėlis**). Jeigu tiksliai nežinote, kiek vaisto turite pritraukti į švirkštą, to visada galite pasiteirauti savo gydytojo arba slaugytojo.
7. Apverskite buteliuką dangteliu į viršų ir atsargiai ištraukite švirkštą iš adapterio, švirkštą laikydami už cilindro, o ne stūmoklio;
8. Įkiškite švirkšto smaigalį į burną po žandą.
9. Lėtai ir švelniai spauskite stūmoklį žemyn, kad vaistas palengva tekėtų į burną, ir nurykite į burną sutekėjusį vaistą. NESPAUSKITE stūmoklio visa jėga ir nešvirkškite vaisto į burnos ertmės galą ar gerklę, nes galite užspringti.
10. Ištraukite švirkštą iš burnos.
11. Nurykite geriamosios suspensijos dozę ir užsigerkite trupučiu vandens, kad vaisto nebeliktų burnoje.
12. Uždenkite buteliuką dangteliu, nenuimdami nuo jo adapterio. Įsitikinkite, kad buteliukas sandariai uždarytas.
13. Išplaukite švirkštą šiltu vandeniu ir gerai išskalaukite. Laikydami švirkštą po vandens srove kelis kartus patraukite ir sustumkite stūmoklį, kad išsiplautų švirkšto vidus. Palikite švirkštą, kad jis visiškai išdžiūtų iki kito naudojimo. Nešluostykite. Švirkštą kartu su vaistu laikykite higieniškai.

Kiekvieną kartą vartodami vaistą laikykitės šių instrukcijų, kaip nurodė Jūsų gydytojas ar vaistininkas.

Ką daryti pavartojus per didelę Xaluprine dozę?

Jeigu išgėrėte per didelę Xaluprine dozę, nedelsdami pasakykite apie tai savo gydytojui arba vykite į ligoninę. Jus gali pradėti pykinti, galite pradėti vemti arba viduriuoti. Pasiimkite vaisto pakuotę ir šį lapelį su savimi.

Pamiršus pavartoti Xaluprine

Pasakykite apie tai savo gydytojui. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Xaluprine

Nenustokite vartoti Jums paskirto vaisto, kol gydytojas neliopia to padaryti, nes liga gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savogydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš šių šalutinių reiškinių, nedelsdami pasikalbėkite su savo gydytoju specialistu arba vykite į ligoninę:

- alerginė reakcija, kuri gali pasireikšti šiais požymiais:
 - odos išbėrimu;
 - pakilusią kūno temperatūrą;
 - sąnarių skausmu;
 - veido patinimu;
 - odos mazgeliais (mazgine eritema) (dažnis nežinomas).
- karščiavimo arba infekcijos požymiai (gerklės skausmas, burnos gleivinės žaizdelės arba šlapinimosi sutrikimai);
- **netikėtai** atsiradusios kraujosruvos arba prasidėjęs kraujavimas, nes tai gali reikšti, kad gaminasi pernelyg mažai tam tikros rūšies kraujo kūnelių;

- jeigu **staiga** pasijustumėte blogai (net jei kūno temperatūra normali), imtų skaudėti pilvą ir pradėtų pykinti, nes tai gali būti kasos uždegimo požymis;
- pageltę akių baltymai arba oda (gelta);
- jeigu prasidėtų viduriavimas.

Pasikalbėkite su savo gydytoju, jeigu Jums pasireiškė bent vienas iš šių šalutinių reiškinių, kurie taip pat gali pasireikšti vartojant šį vaistą:

labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- baltųjų kraujų kūnelių ir trombocitų skaičius (galima nustatyti pagal kraujo tyrimų rezultatus);

dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pykinimas arba vėmimas;
- kepenų pakenkimas (galima nustatyti pagal kraujo tyrimų rezultatus);
- raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio pacientas pajunta nuovargį, silpnumą arba dusulį (vadinamoji mažakraujystė);
- sumažėjęs apetitas;
- viduriavimas;
- kasos uždegimas (pankreatitas) pacientams, kurie serga uždegimine žarnyno liga;

nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- burnos gleivinės opos;
- sąnarių skausmas;
- odos išbėrimas;
- karščiavimas;
- ilgalaikis kepenų pakenkimas (kepenų nekrozė);

retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- plikimas;
- (vyrams) laikinai sumažėjęs spermatozoidų skaičius;
- alerginė reakcija, dėl kurios patinsta veidas;
- įvairių rūšių vėžys, įskaitant kraujo, limfinės sistemos ir odos vėžį;
- kasos uždegimas (pankreatitas) pacientams, sergantiems leukemija (kraujo vėžiu).

labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- kitos rūšies nei gydoma leukemija;
- žarnyno opos.

Kitas šalutinis poveikis (dažnis nežinomas)

- reto tipo vėžys (hepatospleninė T ląstelių limfoma) pacientams, sergantiems uždegimine žarnyno liga (žr. 2 skyriaus poskyrį „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- deginimo ar dilgčiojimo pojūtis burnoje ar lūpose (gleivinės uždegimas, stomatitas);
- įtrūkusios arba patinusios lūpos (cheilitas);
- vitamino B3 trūkumas (pelagra), susijęs su vietiniu pigmentiniu odos išbėrimu, viduriavimu arba atminties, protavimo ar kitų mąstymo įgūdžių susilpnėjimu;
- jautrumas saulės šviesai, sukeliantis odos reakcijas;
- sumažėjęs krešėjimo faktorių kiekis.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija) – dažnis nežinomas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xaluprine

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriau – užrakintoje spintelėje. Atsitiktinai nurytas Xaluprine vaikams gali būti mirtinas.
- Ant dėžutės ir buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Kad vaistas nesugestų ir siekiant sumažinti atsitiktinio išsiliejimo tikimybę, buteliuką reikia laikyti sandariai uždarytą.
- Po buteliuko pirmo atidarymo, visą nesuvartotą likutį reikia išmesti po 56 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xaluprine sudėtis

Veiklioji medžiaga yra merkaptopurinas monohidratas. Viena suspensijos mililitre yra 20 mg merkaptopurino monohidrato.

Pagalbinės medžiagos yra ksantano lipai, aspartamas (E951), koncentruotos aviečių sultys, sacharozė, metilo parahidroksibenzoato natrio druska (E219), etilo parahidroksibenzoato natrio druska (E215), kalio sorbatas (E202), natrio hidroksidas ir išgrynintas vanduo (išsamesnės informacijos apie Xaluprine sudėtyje esantį aspartamą, metilo parahidroksibenzoato natrio druską (E219), etilo parahidroksibenzoato natrio druską (E215) ir sacharozę žr. 2 skyriuje).

Xaluprine išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xaluprine yra rožinės arba rudos spalvos geriamoji suspensija. Jis tiekiamas 100 ml stikliniuose buteliukuose, kurie uždaryti vaikų sunkiai atidaromais dangteliais. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, buteliuko adapteris ir du dozavimo švirkštai (sugraduotas padalomis iki 1 ml, ir sugraduotas padalomis iki 5 ml). Jūsų gydytojas arba vaistininkas patars, kurį švirkštą naudoti, atsižvelgdamas į Jums paskirtą dozę.

Registruotojas

Nova Laboratories Ireland Limited
3rd Floor, Ulysses House
Foley Street, Dublin 1
D01 W2T2
Airija

Gamintojas

Pronav Clinical Ltd.
Unit 5
Dublin Road Business Park
Carraroe, Sligo
F91 D439
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>